

[別紙 2]

## 審 査 の 結 果 の 要 旨

氏 名 山 本 浩 之

本研究は個体レベルのエイズウイルス感染初期におけるウイルス特異的中和抗体の感染防御効果を明らかにするため、SIV 感染アカゲサルエイズモデルにおいて感染成立後の中和抗体受動免疫実験を試みたものであり、次の結果を得ている。

1. ワクチン非接種・中和抗体投与サル群においては、SIV 感染後 7 日目に受動免疫した分の中和能が検出されなくなった後も持続的な血中ウイルス量の低下を認め、感染後 12 週付近のセットポイント期では対照群（ワクチン非接種・中和抗体非投与群）と比較して有意に低い血中ウイルス量を示した。また中和抗体受動免疫群では、セットポイント期におけるメモリーCD4 陽性 T リンパ球数の維持、及びウイルス特異的 CTL レベルの維持を認めた。
2. CTL 誘導型予防ワクチン接種・中和抗体投与サル群においては、ワクチン誘導 CTL のMHCクラスIハプロタイプ依存的な有効性によるウイルス複製制御の可否は中和抗体受動免疫により変化しなかった。一方、複製制御を呈した個体においては、対照群（ワクチン接種・中和抗体非投与群）で早期に観察される CTL エスケープ変異の均一な選択が認められなかった。
3. ワクチン非接種・中和抗体投与サル群において、中和抗体受動免疫直後に末梢リンパ節中の CD1c 陽性樹状細胞分画におけるウイルス RNA 量の急速な集積を認めた。本現象は対照群には認められず、中和抗体による樹状細胞へのウイルス粒子取り込み促進が強く示唆された。

4. SIV 複製制御サル由来の樹状細胞を、中和抗体と結合させた SIV でパルスしたのち自家リンパ球と共培養したところ、ウイルス特異的 CD4 陽性 T リンパ球における IFN- $\gamma$  産生亢進が認められた。一方コントロール実験として行った SIV 単独刺激、コントロール抗体と結合させた SIV による刺激、あるいは Fc 領域を切断した中和抗体と結合させた SIV で刺激した樹状細胞と自家リンパ球との共培養ではこの現象は認められず、ウイルス特異的 CD4 陽性 T リンパ球における IFN- $\gamma$  産生亢進は Fc 依存的な粒子取り込みによる MHC クラス II の抗原提示亢進によるものであることが考えられた。

以上、本論文は SIV 感染サルエイズモデルにおいて感染成立後の中和抗体のウイルス複製抑制効果を明らかにし、さらにその新たな抗ウイルス機序として、樹状細胞へのウイルス粒子取り込み亢進によるウイルス特異的 T リンパ球への抗原提示亢進能を見出した。本研究はエイズウイルス慢性持続感染成立に対する感染初期の中和抗体の防御機序の解明に重要な貢献をなすものと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。